

Ukr Neurosurg J. 2021;27(1):34-43
doi: 10.25305/unj.223479

Сучасний стан проблеми антиангіогенної терапії в нейроонкології та власний досвід її використання при радіохірургічному лікуванні рецидивних гліобластом

Главацький О. Я.¹, Земскова О.В.^{1,2}, Хмельницький Г.В.¹, Кардаш К.А.³, Шуба І.М.⁴, Лило В.В.⁵, Чувашова О.Ю.⁶, Грязов А.Б.², Стулей В.А.⁷, Козаренко Т.М.⁸

¹ Відділ ад'ювантних методів лікування при пухлинах центральної нервової системи, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

² Відділення радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³ Кафедра неврології та нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

⁴ Відділ нейрохімії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁵ Відділ білкової інженерії та біоінформатики, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ, Україна

⁶ Відділ нейрорадіології та радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

⁷ Кафедра математичних методів системного аналізу, Інститут прикладного системного аналізу НТУУ «КПІ імені І. Сікорського», Київ, Україна

⁸ Кафедра радіології, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 19.01.2021
Прийнята до публікації 19.02.2021

Адреса для листування:

Земскова Оксана Володимирівна,
Відділення радіонейрохірургії, Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майборода, 32, Київ, 04050, Україна, e-mail: oxzemskova@gmail.com

Мета: дослідити вплив антиангіогенної терапії на якість життя та рівень головного болю у хворих із рецидивною гліобластомою, яким було проведено радіохірургічне лікування.

Матеріали і методи. Проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження виконане в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України у 2019-2020 рр. із залученням 45 хворих із гліобластомою з клініко-радіологічними ознаками прогресування захворювання та локального рецидиву пухлини. З цього приводу хворим проведено радіохірургічне лікування. В основній групі 21 хворому після стереотаксичної радіохірургії (СРХ) проводили антиангіогенну терапію препаратом бевацизумаб (Bevacizumab, BEV). У контрольній групі 24 хворих після СРХ не отримували антиангіогенну терапію.

СРХ виконували на лінійному прискорювачі «Trilogy» з енергією гальмівного випромінювання 6 MeV з використанням модульованої за інтенсивністю радіотерапії (IMRT). BEV вводили внутрішньовенно одноразово кожні 3 тиж у дозі 10 мг/кг маси тіла. Антиангіогенну терапію проводили за умов збереженої функції печінки, нирок, показників загального аналізу крові та біохімії крові у межах норми.

Проведено розрахунок рівня глобального здоров'я (Global health status/QoL) і головного болю за EORTC QLQ-C30 v. 3,0 та QLQ-BN20 до та через 6 тиж після лікування в основній та контрольній групах.

Результати. На початку лікування не виявлено статистично значущої різниці між досліджуваними групами за якістю життя хворих ($p=0,707372$) та рівнем головного болю ($p=0,846660$).

Через 6 тиж після СРХ хворі основної групи мали статистично значуще вищу якість життя ($p=0,000015$) та нижчий рівень головного болю ($p=0,000035$), ніж хворі контрольної групи.

Протягом періоду спостереження у хворих обох груп не відзначено побічних реакцій III-IV ступеня токсичності, зокрема специфічних ускладнень антиангіогенної терапії (артеріальна гіпертензія, кровотеча, тромбоемболія, лейкопенія, протеїнурія, шлунково-кишкові розлади тощо).

Висновки. Антиангіогенна терапія статистично значуще підвищує якість життя та знижує рівень головного болю у хворих, яким проводили радіохірургічне лікування з приводу рецидиву гліобластоми.

Ключові слова: гліобластома; ангіогенез; антиангіогенна терапія; бевацизумаб; стереотаксична радіохірургія; якість життя; головний біль

Вступ

Лікування гліобластоми (ГБ) – найзлякнішої гліальної пухлини головного мозку (IV ступеня анаплазії за класифікацією WHO 2016 р.) залишається одним із викликів сучасної нейроонкології. За останні два десятиліття завдяки впровадженню сучасних стандартів лікування вдалося збільшити загальну виживаність (ЗВ) хворих на ГБ з 4,9 до 20,9 міс [1,2]. Це свідчить про вдосконалення терапії хворих як з перше діагностованою ГБ, так і при

рецидивах пухлини. Загальноприйнятою тактикою при первинних ГБ є хірургічне лікування з наступним застосуванням променевої терапії та хіміотерапії (ХТ) препаратами з алкілюючим механізмом дії, насамперед темозоломідом (TMZ), похідними нітрососечовини (ломустин, кармустин, фотемустин тощо), а при рецидивах ГБ – антиангіогенна терапія бевацизумабом (Bevacizumab, BEV) [3].

З огляду на те, що для ГБ характерний надзвичайно високий ступінь васкуляризації, ця пухлина може



бути ідеальною мішенню для антиангіогенної терапії [4]. Однак триває дискусія щодо доцільності та ефективності застосування BEV і взагалі антиангіогенної терапії в нейроонкології.

Формування нових кровоносних судин (неоваскуляризація) у ссавців відбувається за допомогою васкулогенезу та ангіогенезу. Васкулогенез – процес спонтанного утворення кровоносних судин з ендотеліальних прогеніторних клітин-попередників унаслідок їх диференціювання та проліферації на етапах ембріогенезу. У дорослому організмі васкулогенез відбувається при розвитку пухлин та відновленні пошкодженої кровоносної системи. Ангіогенез – це утворення нових кровоносних судин з існуючих унаслідок подальшого їх розгалуження. Основну роль в ангіогенезі відіграють ендотеліальні клітини, які формують нові кровоносні судини за рахунок міграції та проліферації [5]. У дорослих індивідуумів у нормі активність ангіогенезу дуже низька. Різка його активація відбувається при процесах регенерації, зокрема при загоєнні ран, відновленні після інфаркту та інсульту.

Значення ангіогенезу в розвитку пухлин вперше розкрито J. Folkman [6]. Цей дослідник у 1971 р. запропонував термін «антиангіогенез», під яким розумів запобігання проникненню новоутворених судин у ранні пухлинні імплантанти, оскільки найбільш уразливий період життя солідної пухлини – це невеликий період перед васкуляризацією. На цьому етапі формування пухлини мікроскопічна популяція пухлинних клітин ще не має власних капілярів та існує за рахунок дифузного обміну поживними речовинами і продуктами життєдіяльності пухлинних клітин з екстрацелюлярним простором. Численні дослідження показали, що завдяки неоваскуляризації забезпечується постійна потреба у кисні та поживних речовинах для безперервного росту пухлини [7]. З огляду на це, пригнічення ангіогенезу має спричинити голодування пухлини та загибель її клітин [6,8].

Формування нових судин у пухлинах, крім ангіогенезу, може відбуватися завдяки іншим механізмам (судинна кооптація, інвагінація судин, васкулогенез за участі прогеніторних клітин кісткового мозку, васкулогенез унаслідок ендотеліальної диференціації стовбурових пухлинних клітин, васкулогенна мімікрія) [9–11].

Ендогенні чинники, які впливають на проростання судин, залежно від ефекту, поділяють на проангіогенні (стимулятори) та антиангіогенні (інгібітори). Відомо більше 10 білків, які стимулюють ріст судин. До них належать сімейство факторів росту ендотелію судин (Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)), основний фактор росту фібробластів (FGF-2), плацентарні фактори росту (PIGF-1,2), ангіопоеїн (ANGPT-1,2), інтерлейкін-8 (IL-8), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформувальний фактор росту (TGF- α , TGF- β), фактор некрозу пухлини (TNF- α), гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, епідермальний фактор росту тощо [12].

Ключовим і найбільш вивченим проангіогенним фактором є VEGF. До сімейства VEGF людини належать 5 представників (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D) і PIGF [13]. Найважливіше значення в утворенні кровоносних судин мають VEGF-A і VEGF-B. VEGF-A стимулює проліферацію, міграцію та забезпечує виживання ендотеліальних клітин.

Усі ізоформи VEGF зв'язуються зі спорідненими рецепторами групи тирозинкіназ (VEGFR), які переважно локалізуються на поверхні ендотеліальних клітин судин і кровотворних клітин. Існують три основні підтипи VEGFR: fit-1 (VEGFR1), KDR/flk-1 (VEGFR2) і flt-4 (VEGFR3). Головним рецептором VEGF/VEGFR-сигнального шляху вважають VEGFR2, при взаємодії з яким відбувається активація ендотеліальних клітин, збільшення їх проліферації, міграції, здатності до виживання, що сприяє формуванню нових судин [14].

Основний ініціатор ангіогенезу в пухлині – гіпоксія. У відповідь на гіпоксію під час прогресування пухлини індукуюється фактор HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α), що спричиняє посилення експресії та секреції проангіогенних чинників росту, насамперед VEGF. Взаємодія VEGF з його рецепторами активує в ендотеліальних клітинах експресію протеаз (матричних металопротеїназ, колагеназ IV типу і активаторів плазміногену), котрі руйнують міжклітинні контакти та базальну мембрану. При гіпоксії також активуються інтегрини α 1 β 1, α 2 β 1 і α V β 3 – трансмембранні гетеродимерні клітинні рецептори, які взаємодіють з позаклітинним матриксом, передають міжклітинні сигнали і відіграють важливу роль у міграції та проліферації ендотеліальних клітин [15].

У ділянці формування нового капіляра судина розширюється, збільшується її проникність, активовані ендотеліоцити мігрують у навколишній простір та інтенсивно проліферують. Унаслідок цього формуються нові капілярні трубочки, які оточуються новоутвореною базальною мембраною та періцитами [16]. Ці *de novo* судини пухлини, які анатомічно та функціонально не є нормальними, створюють недостатній кровоплин, що призводить до подальшої гіпоксії та ацидозу.

Розвиток молекулярної біології та орієнтація на персоналізовану медицину сприяли появі принципово нового підходу в лікуванні хворих – застосуванню комбінації препаратів, які здатні блокувати прогресування пухлини за різним механізмом дії та впливати на різні мішені.

Антиангіогенна терапія відрізняється за механізмом впливу [17]:

- блокування циркулюючих ангіогенних факторів у міжклітинному просторі (BEV – антитіло до VEGF, яке селективно зв'язується з VEGF та інгібує його біологічну активність або афліберцепт, який містить позаклітинні домени рецепторів VEGF-1 та VEGF-2, діє як рецептор-пастка, котра зв'язує VEGF);

- блокада рецепторів ангіогенних факторів, розташованих на поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до інгібування двох і більше сигнальних шляхів, залучених у процес ангіогенезу (інгібування передачі сигналу від трьох відомих рецепторів VEGF, рецепторів фактора росту тромбоцитів і FGF (низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназ – цедираніб, сунітиніб);

- застосування інгібіторів епідермального фактора росту (EGFR), які беруть участь у регуляції клітинного росту і диференціюванні клітин (моноклональне антитіло німотузумаб);

- імітатори інгібіторів ендогенного ангіогенезу (ангіостатин, ендостатин, тромбоспондин);

– інгібування адгезії та міграції ендотеліальних клітин (інгібітор інтегрину – цілєнгітід).

Одним із перспективних антиангіогенних препаратів є EMAP II (endothelial monocyte activating polypeptide II) – мультифункціональний білок, вперше ідентифікований у злоякісних пухлинах ссавців. Прозапальний цитокін EMAP II є продуктом протеолітичного розщеплення його білка-попередника proEMAP (AIMP1/p43), допоміжного компонента аміноцил-тР-НК-синтезуючого комплексу евкаріот [18]. У багатьох дослідженнях показано, що EMAP II стимулює апоптоз і автофагію в пухлинних клітинах, а також має антиангіогенні властивості [19,20]. Одним з можливих антиангіогенних механізмів дії EMAP II є властивість інгібувати зв'язування VEGF з рецепторами VEGF-R1 та VEGF-R2, що може бути новою терапевтичною стратегією для посилення антиангіогенної терапії [21]. Крім того, показано, що білок EMAP II, зв'язуючись з $\alpha 5\beta 1$ -інтегрином на поверхні ендотеліальних клітин, запобігає їх адгезії до фібронектину, що перешкоджає проліферації та міграції ендотеліальних клітин і, як наслідок, інгібує ангіогенез [22].

Широке використання антиангіогенної терапії в онкології в цілому та нейроонкології зокрема пов'язане з BEV [23]. BEV є генно-інженерним рекомбінантним гуманізованим моноклональним антитілом до VEGF-A. Дію препарату та його ефективність ретельно досліджено, починаючи з 1993 р., як в експерименті, так і в клінічній практиці при онкологічних захворюваннях. BEV показав високу ефективність у лікуванні таких злоякісних новоутворень, як колоректальний рак, рак легень, рак яєчника, рак молочної залози, нирково-клітинний рак, і зокрема при нерезектабельних, рецидивуючих та метастатичних пухлинах [24,25].

Нормальні мозкові судини складаються із ендотеліальних клітин, перицитів та базальної мембрани. Разом з астроцитами ці клітини входять до складу унікальної структури головного мозку – гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), який вибірково обмежує обмін молекул між внутрішньомозковими та позамозковими системами їх циркуляції. Швидка інвазія пухлини в мозковій речовині спотворює структуру та функцію ГЕБ. Це призводить до накопичення рідини і білків плазми перитуморально та в навколишніх ділянках головного мозку, що є обмеженим простором без лімфатичної судинної системи, необхідної для забезпечення дренажу зайвої рідини. В пухлині розвивається інтерстиціальна гіпертензія, поза пухлиною відбувається накопичення рідини, що призводить до вазогенного набряку мозку. Це є головною причиною погіршення стану хворих на ГБ [26].

Нові судини, які утворюються в пухлинах мозку, набувають аномальних морфологічних рис. Це є характерною діагностичною ознакою, особливо для ГБ, мікросудинна мережа якої має вигляд «гломерулярних тілець». Останні нагадують ниркові клубочки, складаються з *de novo* судин, вистланих ендотеліальними клітинами, котрі активно проліферують та оточені базальною мембраною і неповним шаром перицитів [27].

При малігнізації астроцитом III ступеня анаплазії до IV ступеня за ВООЗ у біології пухлини відбуваються дві основні зміни: 1) з'являються ділянки некрозу внаслідок збільшення гіпоксії тканини пухлини, 2) розвивається мікросудинна гіперплазія як індукована гіпоксією ангіогенна відповідь [28]. Швидка проліфе-

рація клітин пухлини призводить до того, що центр пухлини стає гіпоксичним і некротичним. Фактично, гіпертензивно-дислокаційні порушення, які виникають унаслідок збільшення об'єму пухлини, призводять до гіпоксії та некрозу. Крім того, кооптація судин та клітин пухлини збільшує експресію ангіопоетину-2 у залучених ендотеліальних клітинах [29]. Пухлинні клітини, розташовані поблизу дегенерованих судин, починають відмирати, утворюючи вогнища некрозу. Останні оточуються пухлинними клітинами, які формують псевдопалісади та активують експресію VEGF. Це призводить до гіперплазії судин, зокрема гломерулоїдної судинної проліферації [30].

На відміну від наведеної послідовності отриманих в реальному часі дані свідчать, що еволюція пухлини відбувається за умов динамічної взаємодії між судинною кооптацією та неоангіогенезом. Інвазивні клітини гліоми мають властивість реконструювати судини, розташовані поруч [31]. У місцях фізичної взаємодії клітин гліоми та капілярів, останні можуть розщеплюватися надвоє. Такий тип ангіогенезу називають інвагінальним або «ангіогенезом розшарування» [32]. Більш того, клітини пухлини здатні притягувати судини, які контактують з пухлиною, згортаючи їх та утворюючи судинні петлі. Відбувається формування хаотичних та звивистих внутрішньопухлинних судинних мереж, зовнішній вигляд яких нагадує ниркові клубочки. Таким чином, для подальшого пухлинного росту та дисемінації клітини гліоми можуть у різний спосіб реконструювати наявну судинну систему [33].

Мікрovasкулярна щільність є непрямим показником ангіогенезу та корелює з прогнозом при астрогліальних пухлинах, зокрема ГБ характеризується найбільшим ступенем мікрovasкулярної щільності та найгіршим прогнозом [34]. Таким чином, необхідними критеріями для морфологічного діагнозу ГБ, окрім зони некрозу, є саме наявність мікрovasкулярної проліферації.

Гіпотезу механізму дії антиангіогенної терапії за рахунок зниження судинної щільності в пухлині за умов «спотвореного» ангіогенезу замінено гіпотезою впливу на ангіогенез через нормалізацію судинної мережі новоутворення під дією антиангіогенних препаратів. Функціонуючі судини залишаються інтактними, а формування незрілих судин обмежене за рахунок блокування VEGF, що спричиняє зниження внутрішньопухлинного інтерстиціального тиску та поліпшення перфузійної функції судин. Це поліпшує проникність хіміопрепаратів до пухлинної тканини [35,36].

Ангіогенез у злоякісних гліомах – вкрай складний процес, який є одним із чинників, котрі зумовлюють надзвичайно агресивну біологічну поведінку цих пухлин. Деякі аспекти ангіогенезу злоякісних гліом ретельно досліджено. Однак ця проблема потребує ґрунтовнішого вивчення.

Антиангіогенна терапія в клінічних дослідженнях у нейроонкологічних хворих

Численні доклінічні дослідження показали, що логічним підходом до лікування злоякісних новоутворень головного мозку може бути вплив на ангіогенез. У клінічних дослідженнях були розроблені та випробувані антиангіогенні препарати [37]. Однак лише BEV показав найбільшу ефективність у контрольованих клінічних випробуваннях у хворих на ГБ [38].

У 2009 р. у США та деяких країнах BEV схвалений FDA для монотерапії рецидивів ГБ відповідно до отриманих багатообіцяючих результатів радіоло-

гічної відповіді на антиангіогенне лікування в II фазі клінічних досліджень [39,40].

У II фазі рандомізованого дослідження BELOB вивчали вплив на виживаність лікування BEV чи ломустином у монорежимі та в комбінації [41]. Медіана ЗВ при обох видах монотерапії становила 8 міс, а при комбінованому лікуванні – 12 міс. Проте переваги комбінованого лікування не були підтверджені III фазою дослідження EORTC 26101 [42].

У 2017 р. Європейська агенція з лікарських засобів (European Medicines Agency) відхилила дозвіл на використання BEV для терапії гліом через негативні результати досліджень RTOG 0825 і AVAglio [33,43].

У 2018 р. бібліотекою Cochrane опубліковано оновлений системний метааналіз, в якому проаналізовано результати масштабних контрольованих досліджень, присвячених антиангіогенній терапії при ГБ [17]. Для аналізу було відібрано 11 рандомізованих клінічних досліджень (3743 хворих), з яких 7 досліджень (2987 хворих) було залучено в перший огляд (2014). Дизайн цих досліджень характеризувався значною гетерогенністю, особливо щодо критеріїв оцінки відповіді на лікування. В усіх дослідженнях оцінювали лише випадки ГБ, без залучення інших типів злоякісних гліом.

За результатами 11 досліджень, залучених до аналізу, не виявлено поліпшення ЗВ при додаванні антиангіогенної терапії (відношення ризиків (BP) – 0,95 (95% довірчий інтервал (ДІ) – 0,88–1,02), $p=0,16$; 11 досліджень, 3743 хворих; високий ступінь доказовості). Однак при об'єднаному аналізі 10 досліджень (3595 хворих) доведено, що антиангіогенна терапія статистично значущо підвищує рівень безрецидивної виживаності (БРВ) (BP – 0,73 (95% ДІ – 0,68–0,79), $p<0,00001$; високий ступінь доказовості).

Автори провели додатковий аналіз ЗВ та БРВ залежно від стадії захворювання і порівняли результати застосування комбінації антиангіогенна терапія + ХТ і лише ХТ. Як при ад'ювантному лікуванні, так і при лікуванні рецидивних ГБ, не зареєстровано статистично значущого підвищення ЗВ при застосуванні комбінації антиангіогенна терапія + ХТ (відповідно BP – 0,93 (95% ДІ – 0,86–1,02), $p=0,12$; 8 досліджень, 2833 хворих; високий ступінь доказовості та BP – 0,99 (95% ДІ – 0,85–1,16), $p=0,90$; 3 дослідження, 910 хворих; середній ступінь доказовості).

Застосування антиангіогенної терапії сприяло підвищенню БРВ у підгрупах. Об'єднаний аналіз як при ад'ювантному лікуванні, так і при терапії рецидивів ГБ, показав статистично значуще підвищення БРВ (відповідно BP – 0,75 (95% ДІ – 0,69–0,82), $p<0,00001$; 8 досліджень, 2833 хворих; високий ступінь доказовості та BP – 0,64 (95% ДІ – 0,54–0,76), $p<0,00001$; 2 дослідження, 762 хворих; середній ступінь доказовості). Аналіз БРВ при антиангіогенній терапії в комбінації з ХТ порівняно із ХТ виявив поліпшення цього показника (BP – 0,72 (95% ДІ – 0,66–0,77), $p<0,00001$; 10 досліджень, 3464 хворих).

Як і в дослідженнях, присвячених антиангіогенній терапії при інших солідних пухлинах, до побічних явищ такої терапії належали гіпертензія та протеїнурія, погане загоєння ран, збільшення ризику тромбозу, хоча загалом рівень побічних явищ класу 3 та 4 був низьким (<14,1%) та відповідав описаному в літературі.

В окремих дослідженнях ретельно проаналізовано вплив антиангіогенної терапії на якість життя хворих

на злоякісні пухлини головного мозку [17]. Так, одним із параметрів, які вивчали в дослідженні AVAglio, була якість життя, оцінена за шкалою EORTCQLQ-C30 та його супутнім модулем для пухлин мозку BN20. Установлено, що погіршення якості життя у хворих, котрих лікували BEV, відбувалось пізніше, ніж у контрольній групі [44].

На підставі проведеного системного аналізу з'ясовано, що BEV (як антиангіогенний препарат) підвищує БРВ при вперше діагностованій ГБ та має переваги щодо виживаності хворих із рецидивними ГБ. Однак відсутні статистично значущі докази того, що комбінація антиангіогенної терапії та ХТ має переваги щодо виживаності хворих із рецидивними ГБ, але є дані, що комбінація антиангіогенної терапії з певною ХТ порівняно з лікуванням такою самою ХТ у монорежимі, здатна поліпшити ЗВ. Вплив антиангіогенної терапії на якість життя та клінічні симптоми потребує додаткового вивчення [17,45].

Залишається невирішеним питання, на які підтипи ГБ залежно від їх молекулярно-генетичних особливостей впливає антиангіогенна терапія та чи доцільна така терапія при інших типах злоякісних гліом. У цьому аспекті цікавим є опубліковане у 2019 р. дослідження К.Е. Novinga та співавт., які провели ретроспективний аналіз результатів застосування BEV у 80 хворих з рецидивом ГБ [4]. Отримані дані свідчать, що відповідь на BEV була значно гіршою у хворих з класичним типом ГБ, ніж в осіб із мезенхімальним та пронеуральним типом ГБ (2,7, 5,1 та 6,4 міс відповідно, $p=0,011$). Доведено, що класичний тип ГБ і ампліфікація гена EGFR асоціюються з негативним перебігом та меншим періодом до прогресування як за уніваріантним аналізом ($p<0,001$ та $p=0,007$ відповідно), так і за мультіваріантним аналізом (для обох показників $p=0,010$).

R.A. Manneh Kopp та співавт. вивчали кореляцію між радіологічними та імуногістохімічними параметрами і клінічним перебігом у хворих з першим рецидивом ГБ, яких лікували BEV [46]. Проаналізовано такі гістологічні параметри: васкулярна проліферація, мітотичний індекс Ki-67, молекулярні фактори (метилування промотора гена MGMT, EGFR ампліфікація та EGFRvIII), імуногістохімічні параметри (MET, Midkine, HIF1, VEGF-A, VEGF-R2, CD44, Olig2, мікроваскулярні ділянки та мікроваскулярна щільність), радіологічні (перфузійні) параметри (rCBV). Дослідники не виявили статистично значущої кореляції між відповіддю на антиангіогенну терапію та зазначеними гістологічними, молекулярними, імуногістохімічними і радіологічними параметрами. Триває пошук предикативних біомаркерів відповіді на антиангіогенну терапію. Потребує детального вивчення питання стратифікації хворих з метою підвищення ефективності антиангіогенної терапії.

У багатьох країнах продовжують застосовувати BEV для лікування хворих на ГБ. Клініцисти зазначають позитивний ефект препарату щодо збільшення виживаності без ознак прогресування та певні паліативні ефекти, зокрема неврологічне поліпшення, незважаючи на те, що в загальній популяції хворих не відзначено помітний вплив на ЗВ. Зокрема застосування BEV може бути перспективним для нейроонкологічних хворих, оскільки препарат має позитивний ефект щодо наслідків променевої терапії (променевої набряк, променевої некроз та неврологічні дисфункції) [47].

В останні десятиліття підходить до лікування нейроонкологічних хворих набувають пацієнт-орієнтованих рис.

Про це свідчить те, що збільшення виживаності хворих без збереження якості життя не вважають задовільним результатом лікування, тому широко впроваджують підходи комплексної оцінки терапевтичного ефекту із застосуванням кількісних показників виживаності та оцінки якості життя. За рішенням Американського товариства клінічної онкології (ASCO), для оцінки результатів лікування онкологічних хворих за значущістю якості життя важливіша за рівень БРВ [48].

Головний біль є найпоширенішою формою болю у хворих на злоякісні гліоми. Головний біль є інтегрованим показником виявів гіпертензійного та дислокаційного синдромів, що залежно від ступеня може суттєво впливати на якість життя і тактику лікування хворих. Отже, закономірно, що існує чіткий взаємозв'язок між головним болем та якістю життя хворих на ГБ [49].

Не існує консенсусу щодо оптимальної лікувальної тактики хворих із рецидивними ГБ. Хоча у більшості випадків рецидив ГБ виникає в зоні первинної пухлини, повторне опромінення, зокрема стереотаксичну радіохірургію (СРХ), розглядають як метод, котрий підвищує виживаність хворих та асоційований з прийнятним рівнем токсичності [50].

До переваг СРХ, окрім досягнення локального контролю росту пухлини, належать можливість прецизійного підведення високої дози опромінення до патологічного вогнища та мінімізація променевого навантаження на прилеглі до мішені опромінення тканини. Однак, з огляду на те, що СРХ пов'язана з розвитком променевого набряку, який зазвичай посилюється за рахунок вазогенного перитуморального набряку, стероїдна протинабрякова терапія у хворих із рецидивними ГБ є тривалою та пов'язана із серйозними побічними явищами.

Мета: дослідити вплив антиангіогенної терапії на якість життя та рівень головного болю у хворих із рецидивною гліобластомою, яким було проведено радіохірургічне лікування.

Матеріали і методи

Проспективне рандомізоване одноцентрове дослідження виконане в Інституті нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України у 2019-2020 рр. із залученням 45 хворих на ГБ з клініко-радіологічними ознаками прогресування захворювання та локального рецидиву пухлини. З цього приводу хворим проведено радіохірургічне лікування.

Критерії залучення пацієнтів:

- чоловіки та жінки віком від 18 до 76 років;
- патоморфологічно підтверджений діагноз ГБ;
- клініко-радіологічні ознаки прогресування захворювання та локального рецидиву ГБ;
- функціональний стан за шкалою ECOG ≤ 2 ; за шкалою Карновського ≥ 70 ;
- очікувана тривалість життя > 3 міс;
- добровільна та усвідомлена поінформована згода хворого на участь у дослідженні.

Проведення дослідження схвалене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 6 червня 2016 р.).

Дизайн дослідження

В основній групі (BEV⁺) 21 хворому після СРХ проводили антиангіогенну терапію BEV. У контрольній групі (BEV⁻) 24 хворих після СРХ не отримували антиангіогенну терапію.

Серед 45 (100%) хворих було 27 (60,0%) чоловіків та 18 (40,0%) жінок: в основній групі – 61,9 % чоловіків (13/21) та 38,1% (8/21) жінок, у контрольній – 41,7% (10/24) жінок та 58,3% (14/24) чоловіків. Середній вік хворих становив 56,6 року (34–67 років): в основній групі – 57,9 року, в контрольній – 54,3 року.

Обидві групи порівнянні за статтю, середнім віком, режимом опромінення та функціональним статусом

Діагноз ГБ (IV ступінь анаплазії) в усіх випадках верифіковано патоморфологічно після хірургічного лікування первинної пухлини. Молекулярні дані щодо наявності мутації гена ізоцитратдегідрогенази (IDH) у первинній пухлині наявні у 13 (28,9%) із 45 хворих (у 5 із основної групи та 8 із контрольної групи). В усіх цих випадках IDH-мутація була відсутня (IDH-wild-type). Дані щодо статусу метилювання гена MGMT наявні у 17 (37,8%) із 45 хворих (у 7 з основної групи та 10 із контрольної групи). Серед хворих основної групи в 5 із 7 випадків та в контрольній групі в 7 із 10 випадків промотор гена MGMT був неметилюваний. Ад'ювантне лікування хворих після хірургічного лікування первинної пухлини передбачало ад'ювантну променевою терапію в стандартному режимі фракціонування: разова вогнищева доза (РВД) – 2,0 Гр, сумарна вогнищева доза (СВД) – 60,0 Гр, кількість фракцій – 30 на тлі конкомітантної ХТ TMZ (у дозі 75 мг/м² поверхні тіла). Хворі отримували підтримувальну ХТ упродовж 5 днів з 23-денним інтервалом (28-денний цикл) у дозі 150–200 мг/м² поверхні тіла (6 циклів TMZ), яку розпочинали через 4 тиж після закінчення ПТ.

Радіохірургічне лікування проводили за наявності клініко-радіологічних ознак прогресування захворювання та локального рецидиву пухлини на лінійному прискорювачі «Trilogy» з енергією гальмівного випромінювання 6 MeV з використанням модульованої за інтенсивністю радіотерапії (IMRT). Застосування такої методики опромінення дає змогу досягти максимальної однорідності розподілу дози в мішені опромінення та мінімального навантаження на прилеглі до мішені тканини. Використовували такі дозові режими та фракціонування: при однофракційному опроміненні прописана доза на мішень становила 12,0–15,0 Гр, при опроміненні за 3 фракції РВД – 7,0–9,0 Гр, СВД – 21,0–27,0 Гр, при опроміненні за 5 фракцій РВД – 5,0–6,0 Гр, СВД – 25,0–30,0 Гр.

Середній об'єм мішені опромінення становив: Gross Tumor Volume (GTV) – 24,6 см³ (2,5–78,9 см³), Planning Target Volume (PTV) – 78,5 см³ (6,8–145,4 см³).

BEV вводили внутрішньовенно, одноразово кожні 3 тиж у дозі 10 мг/кг маси тіла. Антиангіогенну терапію проводили за умови збереженої функції печінки, нирок, показників загального аналізу крові та біохімії крові у межах норми.

Як протинабрякову терапію після СРХ застосовували стероїдну терапію: дексаметазон внутрішньом'язово (перший тиждень – 4,0 мг двічі на добу, другий тиждень – 4,0 мг один раз на добу).

Дослідження якості життя та рівня головного болю проведено за допомогою опитувальника Європейської організації дослідження і лікування раку EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire) version 3,0 та його супутнього модуля, специфічного для пухлин головного мозку QLQ-BN20, інформативність яких продемонстровано в дослідженнях [45,51,52].

Хворих опитували двічі: вперше – до проведення CPX, вдруге – через 6 тижнів після проведення CPX. Результати анкетування узагальнювали відповідно до настанов EORTC QLQ-C30 та QLQ-BN20.

Статистичний аналіз

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0. Оскільки шкали опитування є дискретними, отримані рангові значення за доменами головного болю та глобального здоров'я (Global health status/QoL) порівнювали у групах за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні. Результати вважали статистично значущими при p -рівні критерію $<0,05$.

Результати та обговорення

Протягом періоду спостереження (6 тижнів) летальних наслідків в обох групах хворих не відзначено, відповідно, кількість респондентів не змінилася.

Дослідження якості життя хворих за рівнем глобального здоров'я, визначеним за опитувальником EORTC QLQ-C30 до початку лікування, не виявило статистично значущої різниці між досліджуваними групами ($p=0,707372$) (Рис. 1). До початку лікування між групами також не встановлено статистично значущої відмінності за рівнем головного болю, розрахованим за QLQ-BN20 ($p=0,846660$) (Рис. 2).

Статистичний аналіз показав, що через 6 тижнів після CPX хворі основної групи мали статистично значущо вищу якість життя ($p=0,000015$) та нижчий

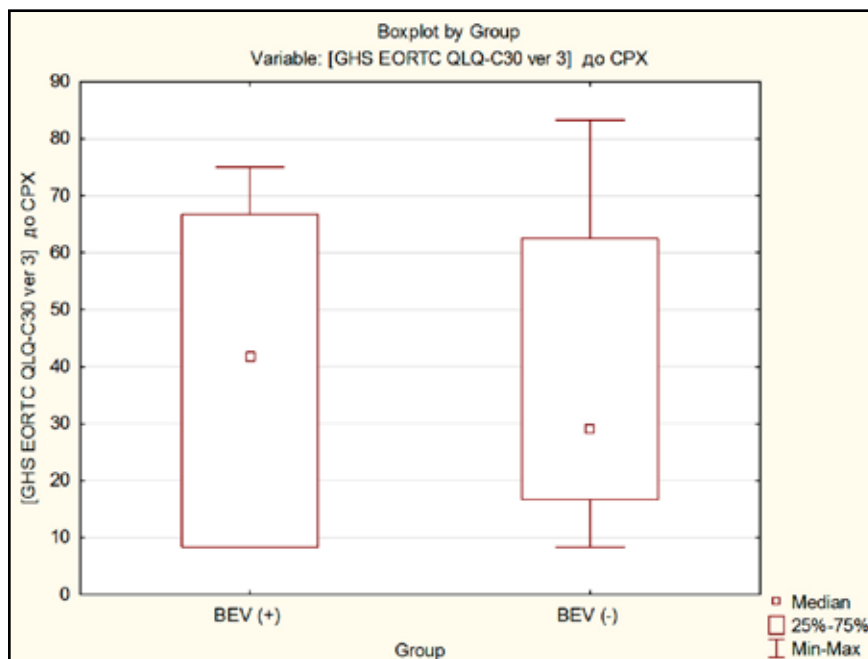


Рис. 1. Результати розрахунку рівня глобального здоров'я (Global health status/QoL) за опитувальником EORTC QLQ-C30 до радіохірургічного лікування у хворих основної та контрольної груп за графічною моделлю box-and-whiskers diagram

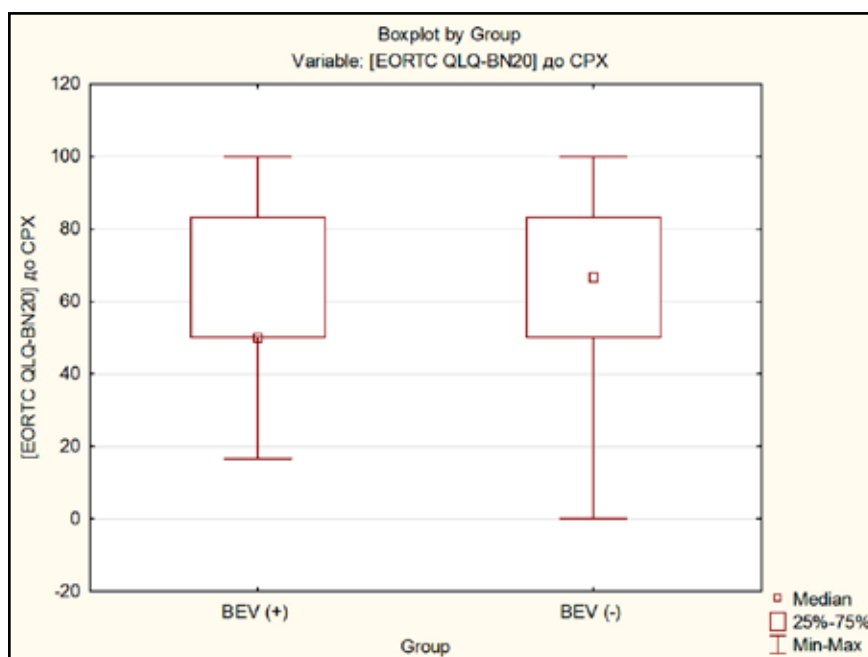


Рис. 2. Результати розрахунку рівня головного болю за опитувальником QLQ-BN20 до радіохірургічного лікування у хворих основної та контрольної груп за графічною моделлю box-and-whiskers diagram

рівень головного болю, ніж хворі контрольної групи ($p=0,000035$) (**Рис. 3** та **Рис. 4**).

Бали, які репрезентують рівень глобального здоров'я та головного болю опитаних хворих до та після CPX, розраховано згідно з рекомендаціями щодо калькуляції EORTC QLQ-C30 та QLQ-BN20 (**Табл. 1**).

Протягом періоду спостереження у хворих обох груп не відзначено побічних реакцій III-IV ступеня токсичності, зокрема специфічних ускладнень антиангіогенної терапії (артеріальна гіпертензія, кровотеча, тромбоемболія, лейкопенія, протеїнурія, шлунково-кишкові розлади тощо).

За результатами нашого дослідження встановлено, що антиангіогенна терапія статистично значуще підвищує якість життя та знижує рівень головного

болю у хворих, яким проводили радіохірургічне лікування з приводу рецидиву ГБ.

До недоліків дослідження можна віднести відносно невелику кількість спостережень. Потребує подальшого аналізу вплив антиангіогенної терапії на виживаність хворих та показники якості життя протягом тривалішого періоду спостереження.

Якість життя є важливим критерієм ефективності лікування нейроонкологічних хворих на всіх терапевтичних етапах, як при вперше виявлених, так і при рецидивних пухлинах. У багатьох дослідженнях продемонстровано позитивний вплив антиангіогенної терапії на якість життя хворих із злоякісними гліомами, насамперед за рахунок регресу клінічних симптомів, спричинених набряком головного мозку

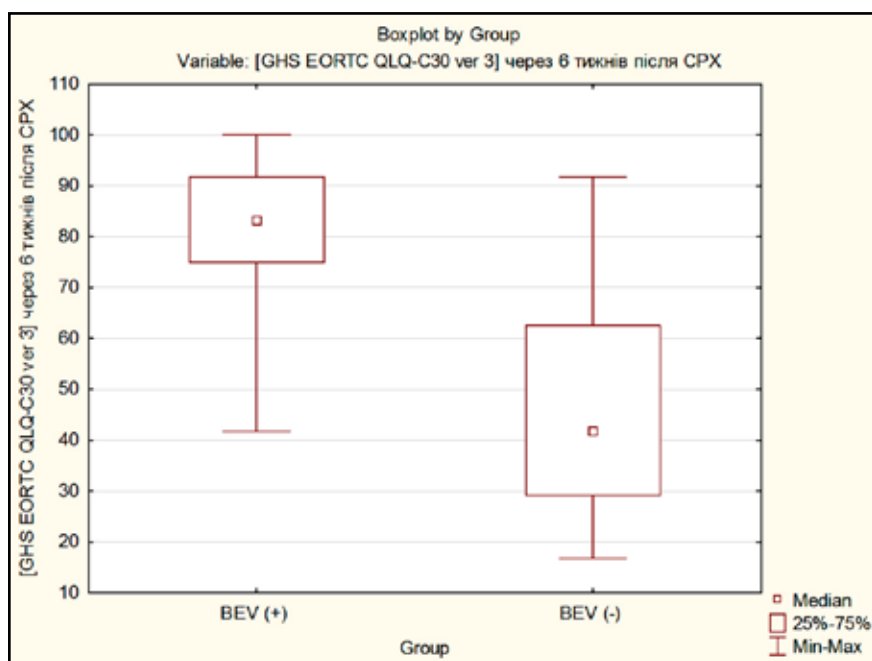


Рис. 3. Результати розрахунку рівня глобального здоров'я за опитувальником EORTC QLQ-C30 через 6 тиж після радіохірургічного лікування у хворих основної та контрольної груп за графічною моделлю box-and-whiskers diagram

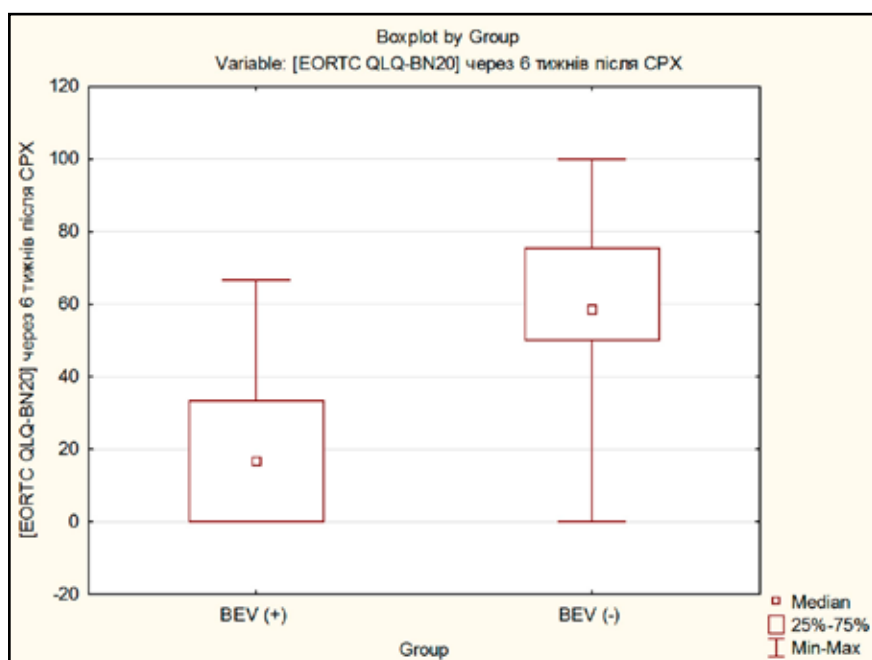


Рис. 4. Результати розрахунку рівня головного болю за опитувальником QLQ-BN20 через 6 тиж після радіохірургічного лікування у хворих основної та контрольної груп за графічною моделлю box-and-whiskers diagram

Таблиця 1. Рівень глобального здоров'я (Global health status/QoL) і головного болю за EORTC QLQ-C30 version 3,0 та QLQ-BN20 до проведення CPX і через 6 тиж після CPX в основній та контрольній групах

Номер хворого в групі	Рівень головного болю за шкалою EORTC QLQ-BN20, бал				Рівень глобального здоров'я (Global health status/QoL) за шкалою EORTC QLQ-C30 version 3,0, бал			
	Основна група, n=21		Контрольна група, n=24		Основна група, n=21		Контрольна група, n=24	
	До CPX	Через 6 тиж після CPX	До CPX	Через 6 тиж після CPX	До CPX	Через 6 тиж після CPX	До CPX	Через 6 тиж після CPX
1	16,7	0	100	50,0	66,7	100,0	8,3	50,0
2	100	50,0	100	50,0	8,3	66,7	8,3	41,7
3	50,0	0	83,3	33,3	58,3	91,7	16,7	50,0
4	66,7	16,7	83,3	50,0	33,3	83,3	33,3	41,7
5	66,7	0	50	66,7	33,3	100,0	66,7	75,0
6	50,0	33,3	83,3	83,3	66,7	91,7	16,7	16,7
7	100,0	33,3	83,3	67,7	8,3	100,0	25,0	41,7
8	50,0	16,7	100,0	83,3	58,3	91,7	8,3	16,7
9	33,3	0	50,0	50,0	75,0	83,3	66,7	75,0
10	33,3	0	33,3	16,7	75,0	100,0	75,0	83,3
11	83,3	50,0	16,7	0	8,3	58,3	83,3	91,7
12	33,3	16,7	50,0	50,0	75,0	91,7	66,7	41,7
13	50,0	33,3	33,3	33,3	41,7	75,0	41,7	33,3
14	100,0	66,7	66,7	66,7	8,3	50,0	16,7	25,0
15	100,0	50,0	66,7	83,3	8,3	41,7	16,7	33,3
16	83,3	33,3	83,3	100,0	16,7	75,0	16,7	33,3
17	50,0	16,7	66,7	66,7	58,3	91,7	33,3	50,0
18	33,3	0	100,0	83,3	66,7	91,7	16,7	16,7
19	66,7	16,7	50,0	50,0	25,0	83,3	41,7	66,7
20	100,0	16,7	66,7	50,0	8,3	41,7	33,3	41,7
21	50,0	33,3	100,0	66,7	41,7	83,3	8,3	25,0
22			33,3	33,3			66,7	75,0
23			66,7	83,3			25,0	16,7
24			50,0	66,7			58,3	58,3

при прогресуванні пухлини чи радіонекрози, коли стероїди мають занадто багато побічних дій [17,47]. Однак однією із найбільших перешкод для ширшого клінічного застосування антиангіогенної терапії вважають економічну складову, а саме високу вартість такої терапії. Нещодавно співробітниками клініки Мауо (США) проведено аналіз клінічної та економічної ефективності антиангіогенної терапії [52]. Результати опитування 105 членів товариства нейроонкологів (67 % нейроонкологів та 16% нейрохірургів із 10 країн, з яких 82 % є співробітниками академічних установ) продемонстрували, що більшість респондентів (69 %) пов'язують застосування BEV у стаціонарних нейроонкологічних хворих із позитивним клінічним впливом, а саме поліпшенням якості життя, неврологічного статусу, зменшенням тривалості перебування в стаціонарі та швидшим відновленням працездатності. Таким чином, при своєчасному застосуванні антиангіогенної терапії зменшується загальна вартість медичних страхових виплат, насамперед за

рахунок зменшення періоду стаціонарного лікування та амбулаторного медичного супроводу.

Отже, питання як клінічного впливу, так і економічної токсичності антиангіогенної терапії залишаються суперечливими та потребують ретельної оцінки в аспекті як індивідуалізації лікування, так і системи охорони здоров'я в цілому.

Висновки

Ангіогенез злоякісних гліом має унікальні властивості, які, ймовірно, можуть суттєво відрізнитися від таких ангіогенезу новоутворень, які виникли поза межами центральної нервової системи. Ангіогенез злоякісних гліом є вкрай складним, багатокомпонентним каскадом різних взаємодій, вивчення якого триває. Злоякісні гліоми здатні не лише формувати власні судини *de novo*, а і реконструювати наявну судинну мережу.

З поліпшенням розуміння особливостей біологічної поведінки ГБ зростає переконання в доцільності комплексного лікування нейроонкологічних хворих з

одночасним блокуванням різних сигнальних шляхів, зокрема тих, які впливають на ангиогенез пухлини.

Результати численних клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект антиангіогенної терапії щодо збільшення виживаності без ознак прогресування у хворих із злоякісними гліомами та певних паліативних ефектів, зокрема неврологічного поліпшення, незважаючи на те, що в загальній популяції хворих не виявлено помітного впливу на загальну виживаність.

Застосування антиангіогенної терапії бевацизумабом може бути перспективним для нейроонкологічних хворих, оскільки цей препарат має позитивний ефект щодо наслідків променевої терапії, зокрема променевого набряку та променевого некрозу.

Антиангіогенна терапія може бути пов'язана зі зменшенням періоду стаціонарного лікування, амбулаторного медичного супроводу та швидшим відновленням працездатності нейроонкологічних хворих.

Аналіз результатів власних досліджень показав, що антиангіогенна терапія підвищує якість життя ($p=0,000015$) та знижує рівень головного болю ($p=0,000035$) у хворих, яким проводили радіохірургічне лікування з приводу рецидиву гліобластоми.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані хворим під час дослідження, відповідають етичним стандартам Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, національного комітету з етики і Гельсінкській декларації 1964 р. та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам. Проведення дослідження схвалене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол №3 від 6 червня 2016 року)

Інформована згода

Усвідомлену та поінформовану добровільну письмову згоду на участь у дослідженні отримано у кожного хворого.

Фінансування

Дослідження виконано без спонсорської підтримки.

Список літератури

- Ogaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schüler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lütolf UM, Kleihues P. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res.* 2004 Oct 1;64(19):6892-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1337.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, Toms S, Idubai A, Ahluwalia MS, Fink K, Di Meco F, Lieberman F, Zhu JJ, Stragliotto G, Tran D, Brem S, Hottinger A, Kirson ED, Lavy-Shahaf G, Weinberg U, Kim CY, Paek SH, Nicholas G, Bruna J, Hirte H, Weller M, Palti Y, Hegi ME, Ram Z. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Dec 19;318(23):2306-2316. doi: 10.1001/jama.2017.18718. Erratum in: *JAMA.* 2018 May 1;319(17):1824.
- Seystahl K, Hentschel B, Loew S, Gramatzki D, Felsberg J, Herrlinger U, Westphal M, Schackert G, Thon N, Schlegel U, Tatabigib M, Pietsch T, Reifenberger G, Löffler M, Wick W, Weller M. P14.108 Bevacizumab versus alkylating chemotherapy in recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2019 Sep;21(Suppl 3):iii93-4. doi: 10.1093/neuonc/noz126.343. PMID: PMC6795773.
- Hovinga KE, McCrea HJ, Brennan C, Huse J, Zheng J, Esquenazi Y, Panageas KS, Tabar V. EGFR amplification and classical subtype are associated with a poor response to bevacizumab in recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2019 Apr;142(2):337-345. doi: 10.1007/s11060-019-03102-5.
- Egginton S. Physiological factors influencing capillary growth. *Acta Physiol (Oxf).* 2011 Jul;202(3):225-39. doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02194.x.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971 Nov 18;285(21):1182-6. doi: 10.1056/NEJM197111182852108.
- Jo J, Wen PY. Antiangiogenic Therapy of High-Grade Gliomas. *Prog Neurol Surg.* 2018;31:180-199. doi: 10.1159/000467379.
- Harper J, Moses MA. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanisms and therapeutic implications. *EXS.* 2006;(96):223-68. doi: 10.1007/3-7643-7378-4_10.
- Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Aug;8(8):610-22. doi: 10.1038/nrn2175.
- Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, Maira G, Parati EA, Stassi G, Larocca LM, De Maria R. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature.* 2010 Dec 9;468(7325):824-8. doi: 10.1038/nature09557. Epub 2010 Nov 21. Erratum in: *Nature.* 2011 Jan 20;469(7330):432. Erratum in: *Nature.* 2011 Sep 8;477(7363):238.
- Yue WY, Chen ZP. Does vasculogenic mimicry exist in astrocytoma? *J Histochem Cytochem.* 2005 Aug;53(8):997-1002. doi: 10.1369/jhc.4A6521.2005.
- Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213-9. doi: 10.2147/vhrm.2006.2.3.213.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003 Jun;9(6):669-76. doi: 10.1038/nm0603-669.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor as a target for anticancer therapy. *Oncologist.* 2004;9 Suppl 1:2-10. doi: 10.1634/theoncologist.9-suppl_1-2.
- Takada Y, Ye X, Simon S. The integrins. *Genome Biol.* 2007;8(5):215. doi: 10.1186/gb-2007-8-5-215.
- Чехонин В.П., Шеин С.А., Корчагина А.А., Гурина О.И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2012;67(2):23-34. doi: 10.15690/vramn.v67i2.119.
- Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, Grant R, Simes J, Khasraw M. Anti-angiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Nov 22;11(11):CD008218. doi: 10.1002/14651858.CD008218.pub4.
- Schwarz MA, Kandel J, Brett J, Li J, Hayward J, Schwarz RE, Chappay O, Wautier JL, Chabot J, Lo Gerfo P, Stern D. Endothelial-monocyte activating polypeptide II, a novel antitumor cytokine that suppresses primary and metastatic tumor growth and induces apoptosis in growing endothelial cells. *J Exp Med.* 1999 Aug 2;190(3):341-54. doi: 10.1084/jem.190.3.341.
- Резников А.Г., Корнелюк А.И. Аминоацил-тРНК-синтетази: новая перспектива иммуномодуляции, регенерации и противоопухолевой терапии. *Вісник фармакології та фармації.* 2008;(9):2-8.
- Zhang FR, Schwarz MA. Pro-EMAP II is not primarily cleaved by caspase-3 and -7. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002 Jun;282(6):L1239-44. doi: 10.1152/ajplung.00141.2001.
- Awasthi N, Schwarz MA, Verma V, Cappiello C, Schwarz RE. Endothelial monocyte activating polypeptide II interferes with VEGF-induced proangiogenic signaling. *Lab Invest.* 2009 Jan;89(1):38-46. doi: 10.1038/labinvest.2008.106.
- Schwarz MA, Zheng H, Liu J, Corbett S, Schwarz RE. Endothelial-monocyte activating polypeptide II alters fibronectin based endothelial cell adhesion and matrix assembly via alpha5 beta1 integrin. *Exp Cell Res.* 2005 Dec 10;311(2):229-39. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.008.
- Poulsen HS, Urup T, Michaelsen SR, Staberg M, Villingshøj M, Lassen U. The impact of bevacizumab treatment on survival and quality of life in newly diagnosed glioblastoma patients. *Cancer Manag Res.* 2014 Sep 26;6:373-87. doi: 10.2147/CMAR.S39306.
- Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993 Apr 29;362(6423):841-4. doi: 10.1038/362841a0.

25. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Jun;15(6):385-403. doi: 10.1038/nrd.2015.17.
26. Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, Loeffler JS, Sorensen AG, Batchelor TT. Angiogenesis in brain tumours. *Nat Rev Neurosci.* 2007 Aug;8(8):610-22. doi: 10.1038/nrn2175.
27. Brat DJ, Van Meir EG. Glomeruloid microvascular proliferation orchestrated by VPF/VEGF: a new world of angiogenesis research. *Am J Pathol.* 2001 Mar;158(3):789-96. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64025-4.
28. Kaur B, Tan C, Brat DJ, Post DE, Van Meir EG. Genetic and hypoxic regulation of angiogenesis in gliomas. *J Neurooncol.* 2004 Nov;70(2):229-43. doi: 10.1007/s11060-004-2752-5.
29. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science.* 1999 Jun 18;284(5422):1994-8. doi: 10.1126/science.284.5422.1994.
30. Döme B, Tímár J, Paku S. A novel concept of glomeruloid body formation in experimental cerebral metastases. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003 Jun;62(6):655-61. doi: 10.1093/jnen/62.6.655.
31. Winkler F, Kienast Y, Fuhrmann M, Von Baumgarten L, Burgold S, Mitteregger G, Kretzschmar H, Herms J. Imaging glioma cell invasion in vivo reveals mechanisms of dissemination and peritumoral angiogenesis. *Glia.* 2009 Sep;57(12):1306-15. doi: 10.1002/glia.20850.
32. Döme B, Hendrix MJ, Paku S, Tóvári J, Tímár J. Alternative vascularization mechanisms in cancer: Pathology and therapeutic implications. *Am J Pathol.* 2007 Jan;170(1):1-15. doi: 10.2353/ajpath.2007.060302.
33. Delgado-Martín B, Medina MA. Advances in the Knowledge of the Molecular Biology of Glioblastoma and Its Impact in Patient Diagnosis, Stratification, and Treatment. *Adv Sci (Weinh).* 2020 Mar 12;7(9):1902971. doi: 10.1002/adv.201902971.
34. Leon SP, Folkert RD, Black PM. Microvessel density is a prognostic indicator for patients with astroglial brain tumors. *Cancer.* 1996 Jan 15;77(2):362-72. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960115)77:2<362::AID-CNCR20>3.0.CO;2-Z.
35. Inai T, Mancuso M, Hashizume H, Baffert F, Haskell A, Baluk P, Hu-Lowe DD, Shalinsky DR, Thurston G, Yancopoulos GD, McDonald DM. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in cancer causes loss of endothelial fenestrations, regression of tumor vessels, and appearance of basement membrane ghosts. *Am J Pathol.* 2004 Jul;165(1):35-52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63273-7.
36. Kargiotis O, Rao JS, Kyritsis AP. Mechanisms of angiogenesis in gliomas. *J Neurooncol.* 2006 Jul;78(3):281-93. doi: 10.1007/s11060-005-9097-6.
37. Mukherjee A, Madamsetty VS, Paul MK, Mukherjee S. Recent Advancements of Nanomedicine towards Antiangiogenic Therapy in Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 10;21(2):455. doi: 10.3390/ijms21020455.
38. Winkler F, Osswald M, Wick W. Anti-Angiogenics: Their Role in the Treatment of Glioblastoma. *Oncol Res Treat.* 2018;41(4):181-186. doi: 10.1159/000488258.
39. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, Yung WK, Paleologos N, Nicholas MK, Jensen R, Vredenburgh J, Huang J, Zheng M, Cloughesy T. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4733-40. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8721.
40. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, Garren N, Mackey M, Butman JA, Camphausen K, Park J, Albert PS, Fine HA. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):740-5. doi: 10.1200/JCO.2008.16.3055.
41. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, Buter J, Honkoop AH, Boerman D, de Vos FY, Dinjens WN, Enting RH, Taphoorn MJ, van den Berkmoortel FW, Jansen RL, Brandsma D, Bromberg JE, van Heuvel I, Vernhout RM, van der Holt B, van den Bent MJ. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Aug;15(9):943-53. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70314-6.
42. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, Brandes AA, Taal W, Domont J, Idbaih A, Campone M, Clement PM, Stupp R, Fabbro M, Le Rhun E, Dubois F, Weller M, von Deimling A, Golfopoulos V, Bromberg JC, Platten M, Klein M, van den Bent MJ. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1954-1963. doi: 10.1056/NEJMoa1707358.
43. Fleischmann DF, Jenn J, Corradini S, Ruf V, Herms J, Forbrig R, Unterrainer M, Thon N, Kreth FW, Belka C, Niyazi M. Bevacizumab reduces toxicity of reirradiation in recurrent high-grade glioma. *Radiother Oncol.* 2019 Sep;138:99-105. doi: 10.1016/j.radonc.2019.06.009.
44. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, Carpentier AF, Hoang-Xuan K, Kavan P, Cernea D, Brandes AA, Hilton M, Abrey L, Cloughesy T. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):709-22. doi: 10.1056/NEJMoa1308345.
45. Byrne K, Waller J, Piercy J, Shaw J, Dastani H. P18.10 Impact of glioblastoma multiforme (GBM) on patients' quality of life (QoL). *Neuro Oncol.* 2017 May;19(Suppl 3):iii123. doi: 10.1093/neuonc/nox036.474. PMID: PMC5464091.
46. Manneh Kopp RA, Sepúlveda-Sánchez JM, Ruano Y, Toldos O, Pérez Núñez A, Cantero D, Hilario A, Ramos A, de Velasco G, Sánchez-Gómez P, Hernández-Lain A. Correlation of radiological and immunochemical parameters with clinical outcome in patients with recurrent glioblastoma treated with Bevacizumab. *Clin Transl Oncol.* 2019 Oct;21(10):1413-1423. doi: 10.1007/s12094-019-02070-6.
47. Wick W, Osswald M, Wick A, Winkler F. Treatment of glioblastoma in adults. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Jul 25;11:1756286418790452. doi: 10.1177/1756286418790452.
48. Wood ME, Vogel V, Ng A, Foxhall L, Goodwin P, Travis LB. Second malignant neoplasms: assessment and strategies for risk reduction. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 20;30(30):3734-45. doi: 10.1200/JCO.2012.41.8681.
49. Bennett SR, Cruickshank G, Lindenmeyer A, Morris SR. Investigating the impact of headaches on the quality of life of patients with glioblastoma multiforme: a qualitative study. *BMJ Open.* 2016 Nov 16;6(11):e011616. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011616.
50. Zwirner K, Paulsen F, Schittenhelm J, Borchers C, Skardelly M, Zips D, Eckert F. Prognostic parameters and outcome after re-irradiation for progressive glioblastoma. *Acta Neurol Scand.* 2017 Sep;136(3):239-245. doi: 10.1111/ane.12719.
51. Kumar N, Kumar R, Sharma SC, Mukherjee A, Khandelwal N, Tripathi M, Miriyala R, Oinam AS, Madan R, Yadav BS, Khosla D, Kapoor R. Impact of volume of irradiation on survival and quality of life in glioblastoma: a prospective, phase 2, randomized comparison of RTOG and MDACC protocols. *Neurooncol Pract.* 2020 Jan;7(1):86-93. doi: 10.1093/nop/npz024.
52. Sharma A, Low J, Mrugala MM. Neuro-oncologists have spoken - the role of bevacizumab in the inpatient setting. A clinical and economic conundrum. *Neurooncol Pract.* 2019 Jan;6(1):30-36. doi: 10.1093/nop/npy011.